

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

血栓症

(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)

平成 19 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本臨床血液学会マニュアル作成委員会

池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
朝倉 英策	金沢大学医学部附属病院高密度無菌治療部助教授
岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部内科助教授
小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学教授
檀 和夫	日本医科大学第三内科教授
藤村 欣吾	広島国際大学薬学部病態薬物治療学講座教授
森 眞由美	東京都保健医療公社多摩北部医療センター一院長
矢野 尊啓	国立病院機構東京医療センター血液内科医長
和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科病態解明学講座 臨床検査医学分野助教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部長
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会 運営幹事
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
栗山	喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済連合会虎ノ門病院薬剤部長
※	松本	和則 国際医療福祉大学教授
	森田	寛 お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準(判別方法)】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別(鑑別)するための基準(方法)を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別(鑑別)方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

血栓症

英語名 : Thrombosis

同義語 : 血栓、血栓塞栓症、塞栓症、梗塞
(脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓、深部静脈血栓症)

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血のかたまり（けっせん血栓）が血管に突然つまることによって起きる「けっせんしょう血栓症」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足のまひやしびれ」、「しゃべりにくい」、「胸の痛み」、「呼吸困難」、
「片方の足の急激な痛みや腫れ」

1. けっせんしょう血栓症とは？

血栓症とは、血のかたまり（血栓）で血管が突然つまる病気です。どこの血管がつまるかによって、のうこうそく脳梗塞、しんきんこうそく心筋梗塞、はいそくせん肺塞栓、しんぶじょうみやく深部静脈

けっせんしょう

血栓症など病名が変わってきます。症状は、どこの血管がつまるかによって変わりますが、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが共通した特徴です。脳梗塞では、「手足のまひやしびれ」、「しゃべりにくい」といった症状、心筋梗塞や肺塞栓では「胸の痛み」や「呼吸困難」、深部静脈血栓症では「片方の足の急激な痛みや腫れ」がみられます。また、腎臓にできた血栓で腎不全になる場合もあります。

女性ホルモンや副腎皮質ステロイド薬、止血剤、白血病治療薬などの医薬品の服用によりみられることがあります。手術（特に足の整形外科手術、産婦人科手術）後に、深部静脈血栓症や肺塞栓を発症して、急変することがあることも知っておく必要があります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「手足のまひやしびれ」、「しゃべりにくい」、「胸の痛み」、「呼吸困難」、「片方の足の急激な痛みや腫れ」といった症状が見られた場合で医薬品を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

突然発症するため早期発見はなかなか難しいのですが、急激な病状の変化がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師、薬剤師に連絡してください。なお、深部静脈血栓症では、その血栓の一部がはがれて肺に飛んで肺動脈をつまらせると肺塞栓になりますので、深部静脈血栓症と肺塞栓は同時にみられることもあります。

（参考）飛行機内では、足をあまり動かさないことも関連して、深部静脈血栓症や肺塞栓をきたすことがあることが知られており、エコノミークラス症

候群やロングフライト血栓症などということもあります。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



B. 医療関係者の皆様へ

はじめに：血液疾患に関するマニュアル活用にあたって

医薬品の副作用として発症する血液疾患は、血球と凝固の異常に大別される。血球異常は、造血幹細胞から成熟血球にいたる分化・増殖過程が、薬剤自体またはその代謝産物によって直接障害される場合と、成熟血球が薬剤自体またはその代謝産物によって惹起される免疫学的機序によって破壊される場合に分けることができる。いずれの場合も、結果は成熟血球の減少とそれに伴う症状(貧血、感染、出血)として認識される。また、血球異常には、血球の量的異常だけではなく、薬剤による質的異常(=機能障害)という病態が含まれる。一方、医薬品による凝固障害の病態は、凝固因子と抗凝固因子のアンバランスに伴う血栓形成とそれに伴う臓器症状、線溶亢進あるいは血栓形成後の凝固因子消費に伴う出血に分けることできる。

このように、薬剤性の血液疾患は、貧血、感染症、出血、血栓症として認識されることがほとんどであるが、医薬品が血球・凝固異常を起こす機序は多岐に渡る。1種類の医薬品が1つの血球・凝固異常を起こすとは限らず、中には同時に複数の異常を発症する可能性があることも念頭におく必要がある。

血液領域のマニュアルは、医薬品の副作用として発症する主要な血球・凝固異常として、再生不良性貧血(汎血球減少症)、薬剤性貧血、出血傾向、無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、血小板減少症、血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)、播種性血管内凝固(全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害)を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されているが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望ましい。

血球減少症を引き起こす頻度が最も高い薬剤は抗がん剤である。しかし、一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤により一般的に起こる用量依存性の血球減少に関する記載は割愛した。

重篤な血液疾患に関して、その発症が予測できれば理想的である。高脂血症や自己免疫疾患などの基礎疾患を認める場合には、ある程度薬剤に伴う血球・凝固異常の発症頻度は高まることが知られ注意が喚起されるが、重篤な薬剤の血液毒性の発症頻度は低く予測は多くの場合困難である。しかし最近では、薬物代謝関連酵素活性の特殊な個人差(遺伝子多型)を調査することなどにより、その予測が可能となりつつある。本マニュアルでは、可能であればこの点についても簡単に概説することとした。

1. 早期発見と早期対応のポイント

血栓症とは、血栓で血管が突然閉塞する病気であり、どこの血管が閉塞するかによって、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓、深部静脈血栓症など病名が変わる。血栓症の症状は、どの部位の血管が閉塞するかによって異なり、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが共通した特徴である。

(1) 早期に認められる症状

どの部位の血管が閉塞するかによって異なり、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが多い。

脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害（複視、霧視、盲点の拡大）、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛

心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック

深部静脈血栓症：急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感

肺塞栓：胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失

網膜血栓：突然の視力障害

(2) 副作用の好発時期

医薬品を投与してまもなく発症するもの（抗線溶薬など）から、相当期間（数週間から数ヶ月、あるいは数年以上経過することもある）経過してから発症するもの（ホルモン製剤、副腎皮質ステロイド薬）まで種々である。

(3) 患者側のリスク因子

この点を明らかにした報告はないが、動脈血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈血栓症など）は、動脈硬化の危険因子である糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発症しやすい可能性がある。

静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓など）は、長期臥床、脱水、多血症、肥満、妊娠、下肢骨折、下肢麻痺、癌、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血

栓症の既往などを有した患者で発症しやすい可能性がある。

血栓性素因として、先天性アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症の患者では元来静脈血栓症をきたしやすい。抗リン脂質抗体症候群（あるいは抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントのいずれか一方以上の抗リン脂質抗体検査が陽性の患者）、高リポ蛋白a（Lp(a)）血症、高ホモシステイン血症の患者では、元来、動脈または静脈の血栓症をきたしやすい。

（4）投薬上のリスク因子

- ・ 抗線溶薬（トラネキサム酸）：播種性血管内凝固症候群（DIC）あるいは凝固活性化状態にある患者に対して抗凝固療法を併用することなく抗線溶薬を投与すると、投与直後に全身性の重篤な血栓症を発症することがある。致命的な出血のみられる線溶優位型 DIC に対して、止むを得ずヘパリン類併用下に抗線溶薬を投与する場合も（必ず専門医のコントロール下において）、少量から漸増し、線溶活性化がコントロールされたら速やかに中止する。
- ・ ワルファリン：先天性プロテインC欠損症患者では、ワルファリン導入時に電撃性紫斑病を発症するため、導入時にはヘパリン類を併用する。ワルファリンを開始する患者では、血栓性素因の検索、電撃性紫斑病の予防の両観点から、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの測定を行う。
- ・ ダナゾール、卵胞・黄体ホルモン配合剤及び副腎皮質ステロイド薬：血栓症の合併症が見られた患者は、投与期間が長い傾向にあるが、比較的短期間で見られる場合もある。特に、抗リン脂質抗体陽性の膠原病患者に対して、副腎皮質ステロイドを投与する場合は、血栓症を誘発しやすい可能性がある。
- ・ レアスパラギナーゼ：本薬を投与して1週間くらい経過すると、明らかな凝固因子、凝固阻止因子（アンチトロンビン、プロテインC、プロテイン

S) の低下がみられるようになり注意が必要である。

- ・ 遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤：血栓症の副作用の見られた症例の過半数では、医薬品の投与 24 時間以内に発症し、また 4 割の症例では他の止血剤の併用がなされていると報告されている。用量との関連は明らかにされていない¹⁾。
- ・ トレチノイン (all-trans retinoic acid: ATRA)：ATRA に抗線溶療法も併用すると全身性の血栓傾向をきたしやすい (ATRA と抗線溶剤は併用禁忌²⁻⁵⁾)。しばしば、本治療直後に発症する。

(5) 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状 (医療関係者が早期に認識しうる症状)

前述のように、血栓症の部位によって臨床症状は異なるが、突然発症することが共通した特徴である。前兆となるような症状はほとんどない場合が多い。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

血栓症は突然発症することが特徴であるため、血栓症を合併しうることが知られている医薬品を使用する場合には、定期的に凝血学的マーカー (凝固活性化マーカー：TAT (thrombin-antithrombin complex)、F1+2 (prothrombin fragment 1+2)、SF (soluble fibrin)、FMC (fibrin monomer complex)、D ダイマー (D dimer) など) を追跡するのが良い。ただし、それにもかかわらず、前もって凝固活性化状態を把握できないまま血栓症を発症する場合も多い。

2. 副作用の概要

(1) 臨床症状

脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害 (複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛

心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック

深部静脈血栓症：急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感

肺塞栓：胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失

網膜血栓：突然の視力障害

(2) 臨床検査（画像検査を含む）

脳梗塞：症状などから疑われた場合は、速やかに頭部 CT、脳 MRI などの検査を行う。ただし、CT では発症間も無い場合には所見が得られない場合がある。

心筋梗塞：疑われた場合は、速やかに心電図、胸部レントゲン写真、心エコー、血液検査などを行う。

深部静脈血栓症、肺塞栓：疑われた場合は、速やかに下肢静脈エコー、全身造影 CT（胸部から下肢まで）を行う。造影 CT で、肺動脈の大血管内血栓の有無は評価可能であるが、肺末梢循環に関しては肺血流スキャンを行う（原則として肺換気スキャンとともに）。また、D-dimer（血液凝固時に形成される fibrin の重合体が線溶系の働きで分解した時に産生される fibrin fragment ダイマー）の測定は negative predictive value（陰性的中率）としての意義が極めて高い。すなわち、D-dimer が高いからと言って、深部静脈血栓症または肺塞栓と診断されるわけではないが、逆に D-dimer が正常であれば、これらの疾患は極めて高い可能性で否定することができる⁶⁾。肺塞栓が疑われた場合は上記の検査に加えて、血液ガス分析、胸部レントゲン写真、心電図、心エコー検査が必要である。近年は、下肢静脈エコーや全身造影 CT、D-dimer の組み合わせによってほとんどの症例で診断可能であるため、下肢静脈造影や肺動脈造影と言った侵襲的な検査の施行頻度は低下しているのが現状である。なお、下肢静脈エコーは深部静脈血栓症の診断には必要不可欠な検査であるが、実施者のテクニックにより、診断率が変わる可能性があるため、熟練したスタッフによる施行

が望ましい（熟練したスタッフを養成しておく必要がある）。

（3）病理検査所見

脳梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓に関しては病理検査が行われることはない。腎に関しては、安定期になって生検がなされる場合がある。

（4）発症機序（医薬品ごとの特徴を含む）

血栓症の発症機序は医薬品の系統により異なっている（不明なものも多い）。

- ・ 抗線溶薬（トラネキサム酸、アプロチニン）：各種出血に対してしばしば用いられている。トラネキサム酸は感冒薬の一剤として処方する臨床医も少なくない。しかし、線溶（血栓溶解）機序は過剰に形成された血栓を溶解しようとする生体の防御反動的な側面もあり、凝固活性化状態にある患者に対して、安易に抗線溶薬を用いると、全身性の血栓症を発症する。特に、DIC ではたとえ出血傾向にあったとしても、抗線溶薬を単独で用いることは避けるべきである（全身性血栓症に伴う重篤な症例の報告もある）。線溶優位型 DIC に対しては、ヘパリン類の併用下に抗線溶薬を用いると出血に対してしばしば著効するが、専門医にコンサルトできない場合は行わない方がよい（線溶優位型 DIC に対しては、メシル酸ナフアモスタットも有効）。
- ・ ワルファリン：血栓症、特に静脈血栓症（凝固活性化を主病態とする血栓症：DVT/PE、心房細動など）患者における血栓症予防目的としてしばしば投与される。本薬はビタミン K の拮抗薬であり、ビタミン K 依存性凝固因子（第 VII、IX、V、II 因子）の活性を低下させることで抗凝固活性を発揮する。しかし、同時にビタミン K 依存性凝固阻止因子であるプロテイン C、プロテイン S の活性も低下させるため（半減期の短いプロテイン C は急激に低下）、ワルファリン導入時に一時的に凝固活性化状態になる。特に、先天性プロテイン C 欠損症患者では著しい凝固活性化状態となり、DIC と類似した病態である「電撃性紫斑病」を発症する。先天性プ

ロテイン C 欠損症に対して本薬を用いる場合は、INR (international normalized ratio) (またはトロンボテスト) がコントロール域に達するまでは、ヘパリン類を併用すべきである。

- ・ ダナゾール : 本薬は子宮内膜症に対して適応を有している。血中プロテイン C 量を増加させる作用があるために、先天性プロテイン C 欠損症患者に用いられた歴史もあるが、むしろ凝固活性化状態となる。機序については不明な点が多い。血小板数増加、アンチトロンビンの低下が一因とする報告もある。
- ・ 卵胞・黄体ホルモン配合剤 : 本薬の使用により生体内でのトロンビン産生が増加して凝固活性化をきたすという報告がいくつか見られるが、その機序については不明な点が多い。凝固阻止因子であるアンチトロンビン、プロテイン S、TFPI (tissue factor pathway inhibitor) の血中濃度が低下するという報告がある。
- ・ 副腎皮質ステロイド薬 : 凝固因子産生が亢進する、vWF (von Willebrand factor) 活性が上昇する、血小板活性が亢進する、線溶抑制状態になるといった報告が見られるが不明な点が多い⁷⁾。なお、副腎皮質ステロイド薬を必要とする病態 (特に膠原病) ではしばしば抗リン脂質が出現し、このことも血栓傾向の重要な原因になっているものと考えられる。
- ・ L-アスパラギナーゼ : 本薬は、急性リンパ性白血病などのリンパ性悪性疾患に対して使用される抗がん剤である。肝での蛋白合成抑制を反映して凝固第 V、VII、VIII、IX、X、XI、フィブリノゲンといった凝固因子活性が低下するが、凝固阻止因子であるアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S も低下するため、出血・血栓のいずれにも傾斜しやすい不安定な血栓止血病態となる。脳梗塞、DVT (deep vein thrombosis)、PE (pulmonary embolism) の報告が見られる。
- ・ 遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤 : 本薬は血友病インヒビターや後天性血友病の止血目的に適応のある製剤である。本薬が承認される前は、外因系凝固機序を活性化する本薬の作用機序から、血栓症合併の

頻度が高いのではないかと懸念されていたが、実際には血栓症の合併症は極めて少ないようである。しかしながら、皆無というわけではなく、警鐘を鳴らすような報告も見られる¹⁾。

- ・ トレチノイン (all-trans retinoic acid: ATRA) : 本薬は、急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) の分化誘導治療薬である。本薬は、APL の DIC に対しても優れた効果を発揮する。その機序として、ATRA により APL 細胞の TF 発現が抑制されることが知られているが、加えて APL の線溶活性化に重要な役割を演じているアネキシン II の発現も強力に抑制する⁸⁾。そのためか血栓症合併の報告がある。特に、ATRA に抗線溶療法も併用すると全身性の血栓傾向をきたす²⁻⁵⁾。

(5) 副作用発現頻度

報告の多い医薬品は以下のとおり。

ダナゾール、卵胞・黄体ホルモン配合剤、副腎皮質ステロイド薬、トラネキサム酸、トラジロール、L-アスパラギナーゼ、遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤、トレチノイン (all-trans retinoic acid: ATRA)、ワルファリン

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

抗線溶薬、遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤、ATRA と抗線溶薬の併用、L-アスパラギナーゼ、先天性プロテイン C 欠損症患者に対するワルファリン投与など、凝固線溶系に直接影響を及ぼす医薬品投与中の血栓症は副作用と考えるのが妥当である。卵胞・黄体ホルモン配合剤、副腎皮質ステロイド剤投与中の血栓症は、必ずしも副作用と断言しえない場合がある。特に、抗リン脂質抗体を有した膠原病患者に対して副腎皮質ステロイド剤を投与している間にみられた血栓症に関しては、副作用というよりも、抗リン脂質抗体症候群と診断すべきであろう。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

抗リン脂質抗体症候群は、血栓症（動脈、静脈のいずれもあり）、習慣性流産といった臨床症状を有し、抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体またはループスアンチコアグラントの少なくとも一方）が陽性である場合に診断される。診断基準上、3ヶ月後に再現性を確認する必要がある。また、副腎皮質ステロイド薬内服中の患者で大腿骨頭壊死をきたし手術が必要になった症例において、周術期に深部静脈血栓症、肺塞栓を発症した場合は、医薬品の副作用というよりも手術関連の血栓症と考える方が妥当であろう。

5. 治療方法

医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品を中止する。

また血栓部位関連の専門医の指導の元で抗血栓療法を行う。抗血栓療法は、抗血小板療法（アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ベラプロストなど）、抗凝固療法（標準ヘパリン、低分子ヘパリン、ダナパロイドナトリウム、ワルファリンなど）、線溶療法（ウロキナーゼ、t-PA など）に分類されるが、急性期は経静脈的に投与する医薬品、慢性期は経口的に投与する医薬品を使用することが多い。薬物投与に伴う合併症としての血栓症であっても、他の血栓症の危険因子を合わせ持つ場合は、慢性期の抗血栓療法を継続する場合がある。この場合は、血小板活性化を主病態とする動脈血栓症に対しては抗血小板療法、凝固活性化を主病態とする静脈血栓症に対しては抗凝固療法を行うというのが基本的考えである。

6. 典型的症例概要^{5) 9)}

【症例1】20歳代、女性

20 cm以上の血腫、鼻出血で入院。急性前骨髄球性白血病(AML)と診断。血小板 0.7万/ μ L、線溶優位型DICの合併あり。

第1病日より、ATRA、トラネキサム酸、副腎皮質ステロイドが速やかに投与され、第2病日からイダルビシンが投与された。第2病日中より、血中BUN、クレアチニンが上昇し、尿量は1日1000 mL未満となった。腫瘍溶解症候群が疑われ、イダルビシンは中止された。しかし、患者は無尿状態となり、体重増加、低酸素血症、胸水、浮腫、意識障害も出現し、ATRA症候群が疑われた。ATRAは、第3病日に中止されデキサメサゾン大量療法が行われた。APL治療開始5日後には、体重20 kg増加、高血圧症、高度腎障害のため、透析が必要となった。イダルビシンは、4日間の中断後に再開されATRAは2週間後に再開された。APLは寛解状態となったが、腎不全は持続し透析は継続されている。腎生検では、急性腎皮質壊死と皮質内中動脈血栓の所見が得られた。

(解説) APLに対して、ATRAと抗線溶療法の併用により、血栓が原因の腎不全を急激に発症している。重症の出血と、著明な線溶活性化所見がみられる場合であっても、安易に抗線溶療法を行うべきではないと考えられる。APLに対する、ATRAと抗線溶療法では、腎臓以外に、肺塞栓、心筋梗塞、脳梗塞などの血栓症合併も知られており、死亡例の報告も多い。

【症例2】60歳代、女性

閉経に伴う症状に対して、8年以上にわたりホルモン療法（結合型エストロゲン0.625 mg/日、酢酸メドロキシプロゲステロン2.5 mg/日）を受けていた。2日以上にわたり、2回の一過性脳虚血発作症状（TIA:10~20分持続する軽度の右半身不全麻痺）が出現した。MRIでは異常はみられなかったものの、MRAにおいて左中大脳動脈に高度狭窄がみられた。TIA症状後20日弱経過して、右半身完全麻痺が出現した。血液検査では、プロテインC活性は70%であったが、プロテインS活性は29%と低下していた。ホルモン療法を中止したところ、プロテインS活性は53%に回復した。

(解説) この論文の著者らも考察しているように、元々存在した中大脳動脈

の狭窄に加えて、ホルモン療法に伴うプロテインS活性の低下が、脳梗塞を誘発した可能性が高く、定期的な凝血学的検査が必要である。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

血栓症は種々の臓器で発症しうるため、血液内科（血管内科）、血管外科、神経内科、脳外科、循環器内科、循環器外科、呼吸器内科などと綿密に連絡をとりあって、診療にあたる必要がある。

8. 引用文献・参考資料

○引用文献

- 1) O'Connell KA, et al.: Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 295:293-8 (2006)
- 2) Hashimoto S, et al.: Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Leukemia* 8: 1113-5 (1994)
- 3) Tsukada N, et al.: Induction therapy with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a clinical study of 10 cases, including a fatal case with thromboembolism. *Intern Med.* 35:10-4 (1996)
- 4) Brown JE, et al.: All-trans retinoic acid (ATRA) and tranexamic acid: a potentially fatal combination in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 110:1010-2 (2000)
- 5) Levin MD, et al: Acute renal cortex necrosis caused by arterial thrombosis during treatment for acute promyelocytic leukemia. *Haematologica.* 88: ECR21 (2003)
- 6) Wells PS, et al.: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 349: 1227-35 (2003)
- 7) Jilma B, Cvitko T, Winter-Fabry A, Petroczi K, Quehenberger P, Blann AD: High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Thromb Haemost.* 94: 797-801 (2005)
- 8) Menell JS, et al.: Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 340: 994-1004 (1999)
- 9) Inoue N, et al: Cerebral thrombosis in a postmenopausal women on HRT. *J Clin Neurosci.* 12: 109-110 (2005)

○参考資料

- ・ 日本病院薬剤師会 編: 重大な副作用回避のための服薬指導情報集(第1集)、株式会社じほう 82-87 (1997)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品(原則として上位10位)を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあてられないことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 9.1 に記載されている用語(Preferred Term: 基本語)で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数	
平成16年度 (平成17年7月集計)	深部静脈血栓症	塩酸ラロキシフェン	9	
		バルサルタン	4	
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	4	
		シスプラチン	4	
		リスペリドン	3	
		パクリタキセル	3	
		酢酸メドロキシプロゲステロン	2	
		トラネキサム酸	2	
		酒石酸ビノレルビン	2	
		塩酸ゲムシタビン	2	
		その他	23	
		合 計	58	
	深部静脈血栓症	深部静脈血栓症	酢酸リュープロレリン	2
			吉草酸エストラジオール	2
グリセリン			2	
コハク酸プレドニゾロンナトリウム			2	
プレドニゾロン			2	
L-アスパラギナーゼ			1	
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール			1	
シクロスポリン			1	
	合 計	13		
平成17年度 (平成18年10月集計)	深部静脈血栓症	塩酸ラロキシフェン	13	
		プレドニゾロン	6	

		レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	4
		ヘパリンナトリウム	4
		パクリタキセル	3
		オランザピン	2
		リツキシマブ（遺伝子組換え）	2
		シクロスポリン	2
		カルボプラチン	2
		ダナパロイドナトリウム	2
		その他	21
		合 計	61
	肺動脈血栓症	レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	2
		塩酸ブレオマイシン	1
		ダルテパリンナトリウム	1
		デソゲストレル・エチニルエストラジオール	1
		トレチノイン	1
		ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	1
		ヘパリンナトリウム	1
		シクロスポリン	1
		ワルファリンカリウム	1
		合 計	10
	血栓症	ヘパリンナトリウム	2
		デソゲストレル・エチニルエストラジオール	2
		酢酸メドロキシプロゲステロン	1
		フルバスタチンナトリウム	1
		ホスフェストロール	1
		レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	1
		塩酸セビメリン水和物	1
		塩酸ラロキシフェン	1
		合 計	10

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 9.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語(副作用、効能・使用目的、医学的状態等)についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

「血栓症」に関連する用語数は極めて多いので下記には PT(基本語)のみを示した。

また、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式(SMQ)では「SMQ: 塞栓および血栓」が3種のサブ SMQ(静脈性、動脈性および血管タイプ不明または混合型)で開発されており、MedDRA でコーディングされたデータから包括的に症例検索を実施することができる。

名称	英語名
○ PT : 基本語 (Preferred Term)	
カテーテル関連血栓	Catheter thrombosis
シャント血栓症	Shunt thrombosis
移植片血栓症	Graft thrombosis
医療機器内血栓	Thrombosis in device
陰茎海綿体血栓症	Thrombosis corpora cavernosa
陰茎静脈血栓症	Penile vein thrombosis
横静脈洞血栓症	Transverse sinus thrombosis
化膿性血栓静脈炎	Thrombophlebitis septic
海綿静脈洞血栓症	Cavernous sinus thrombosis
冠状動脈血栓症	Coronary artery thrombosis
冠動脈バイパス血栓症	Coronary bypass thrombosis
感染性血栓症	Infective thrombosis
肝静脈血栓症	Hepatic vein thrombosis
肝動脈血栓症	Hepatic artery thrombosis
偽血栓性静脈炎	Pseudothrombophlebitis
頸静脈血栓症	Jugular vein thrombosis
頸動脈血栓症	Carotid artery thrombosis
血栓後症候群	Post thrombotic syndrome
血栓塞栓性卒中	Thromboembolic stroke
血栓症	Thrombosis
血栓性血小板減少性紫斑病	Thrombotic thrombocytopenic purpura
血栓性静脈炎	Thrombophlebitis

血栓性靜脈瘤	Thrombosed varicose vein
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy
血栓性閉塞性血管炎	Thromboangiitis obliterans
骨盤靜脈血栓症	Pelvic venous thrombosis
鎖骨下靜脈血栓症	Subclavian vein thrombosis
鎖骨下動脈血栓症	Subclavian artery thrombosis
四肢靜脈血栓症	Venous thrombosis limb
四肢動脈血栓症	Arterial thrombosis limb
術後血栓症	Postoperative thrombosis
術後深部靜脈血栓症	Deep vein thrombosis postoperative
小腦動脈血栓症	Cerebellar artery thrombosis
上矢狀洞血栓症	Superior sagittal sinus thrombosis
心臟內血栓	Intracardiac thrombus
心房血栓症	Atrial thrombosis
新生兒血栓性靜脈炎	Thrombophlebitis neonatal
新生兒靜脈血栓症	Venous thrombosis neonatal
深部靜脈血栓症	Deep vein thrombosis
腎靜脈血栓症	Renal vein thrombosis
腎動脈血栓症	Renal artery thrombosis
靜脈血栓症	Venous thrombosis
靜脈穿刺部位血栓	Venipuncture site thrombosis
大靜脈血栓症	Vena cava thrombosis
大動脈血栓症	Aortic thrombosis
大腦血栓症	Cerebral thrombosis
大腦靜脈血栓症	Cerebral venous thrombosis
大腦動脈血栓症	Cerebral artery thrombosis
注射部位血栓	Injection site thrombosis
注入部位血栓	Infusion site thrombosis
腸間膜血栓症	Thrombosis mesenteric vessel
腸間膜靜脈血栓症	Mesenteric vein thrombosis
腸間膜動脈血栓症	Mesenteric artery thrombosis
腸骨動脈血栓症	Iliac artery thrombosis
椎骨動脈血栓症	Vertebral artery thrombosis
頭蓋內靜脈洞血栓症	Intracranial venous sinus thrombosis
動靜脈移植片血栓症	Arteriovenous graft thrombosis
動靜脈瘻血栓症	Arteriovenous fistula thrombosis
動脈血栓症	Arterial thrombosis

妊娠中の静脈血栓症	Venous thrombosis in pregnancy
脳幹血栓症	Brain stem thrombosis
脳血栓	Thrombotic stroke
脳脊髄血栓性タンポナーデ	Cerebrospinal thrombotic tamponade
脳底動脈血栓症	Basilar artery thrombosis
肺血栓症	Pulmonary thrombosis
肺静脈血栓症	Pulmonary venous thrombosis
肺動脈血栓症	Pulmonary artery thrombosis
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial
腹腔動脈血栓	Truncus coeliacus thrombosis
分娩後静脈血栓症	Postpartum venous thrombosis
埋込み部位血栓	Implant site thrombosis
網膜血管血栓症	Retinal vascular thrombosis
網膜静脈血栓症	Retinal vein thrombosis
網膜動脈血栓症	Retinal artery thrombosis
門脈血栓症	Portal vein thrombosis
遊走性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis migrans
腋窩静脈血栓症	Axillary vein thrombosis
脾静脈血栓症	Splenic vein thrombosis